

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 813 188

(21) N° d'enregistrement national :

00 11002

(51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 7/42, 31/137, 9/52, A 61 P 17/16

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 25.08.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 01.03.02 Bulletin 02/09.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : SEDERMA SA Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : LINTNER KARL.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) UTILISATION DE LA TYRAMINE DANS DES COMPOSITIONS COSMÉTIQUES DESTINÉES À ECLAICIR LA PEAU.

(57) La tyramine peut être avantageusement utilisée dans toute composition cosmétique ou dermopharmaceutique destinée aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition au UV naturels ou artificiels.

La tyramine utilisée peut provenir d'un extrait végétal ou d'un procédé de synthèse chimique. Elle est utilisée telle quelle ou purifiée, vectorisée ou non dans tous supports dont les liposomes.

Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres molécules actives, greffée ou non par toute chaîne alkoyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone.

FR 2 813 188 - A1



BEST AVAILABLE COPY

1

La mélanine, synthétisée dans des cellules spécialisées de l'épiderme, est responsable de la pigmentation et donc, de la couleur de la peau.

Dans les peaux normales, cette synthèse est régulée par différents facteurs dont le plus connu est le soleil qui en provoque l'augmentation de manière proportionnelle à la quantité de rayonnements UV reçus au cours de l'exposition (vie normale ou bains de soleil naturel ou séances d'exposition en salon de beauté) et dont la manifestation est le bronzage.

Des perturbations plus ou moins bénignes ou physiologiques de la mélanogénèse se manifestent comme des taches de rousseur, des grains de beauté ou comme des taches diffuses (chloasma, taches de grossesse).

Parmi de nombreux dérèglements physiologiques naturels induits par le vieillissement, celui de la mélanogénèse se traduit par l'apparition de zones hétérogènes qui forment les taches de sénescence.

L'Industrie Cosmétique est donc tout à fait dans son rôle lorsqu'elle propose des solutions propres à réguler ces divers dysfonctionnements qui n'ont pas de pronostic vital.

De nombreuses molécules ou substances ont été proposées pour traiter l'hyperpigmentation de la peau, mais peu d'entre-elles peuvent être retenues pour une application topique cosmétique (problèmes d'irritation, de législation, de toxicité).

Celles qui restent après cette sélection ne sont en général pas très efficaces.

L'objet de cette demande de brevet réside dans le fait que nous avons découvert qu'il était possible de répondre efficacement à cette problématique en utilisant la tyramine dans des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques.

A ce jour, la tyramine, que l'on trouve principalement dans l'alimentation (fromages fermentés, choux, pommes de terres, harengs, gruyère, chianti, Camembert ...), n'est que très peu utilisée en Pharmacie ou en Cosmétique. Elle est utilisée dans des méthodes de dosages et diagnostics (EP0795610), pour traiter les états dépressifs (US4868218) et/ou les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson (EP0406488), ou pour réduire la synthèse de cholestérol (US4857522).

D'un point de vue biochimique, la tyramine est un précurseur direct de la dopamine.

Nous avons émis l'hypothèse que, de par sa structure chimique proche de la dopa, la tyramine pourrait présenter un effet anti-tyrosinase, ce qui en ferait un produit capable de diminuer la mélanogénèse dans toutes les situations décrites précédemment.

En effet, les mélanocytes possèdent une tyrosinase et une o-diphénol oxydase, enzymes qui catalysent la conversion de la tyrosine en mélanine selon le schéma suivant:

Tyrosine  $\Rightarrow$  Dopa  $\Rightarrow$  Dopa quinone  $\Rightarrow$  Dopachrome  $\Rightarrow$  Indole quinone  $\Rightarrow$  Mélanine

Un individu albinos possède un déficit congénital en o-diphénol oxydase, ce qui se traduit par l'absence de mélanogénèse et donc de pigmentation cutanée.

L'invention faisant l'objet de cette demande réside dans le fait que nous avons découvert et démontré que la tyramine réduit la production de mélanine car elle n'est pas transformée en dopa, ce qui bloque le système. La tyramine est donc un inhibiteur compétitif sans être un substrat alternatif.

La tyramine peut être obtenue à partir de toute source d'approvisionnement.

Il peut être avantageux d'utiliser une origine végétale à partir de toute plante la renfermant, dont le *Citrus reticulata*, plante particulièrement riche en tyramine (Wheaton TA & Stewart I (1970) *Lloydia* 33:244-54) puisque l'on peut utiliser la plante entière ou quelque partie isolée que ce soit pour en réaliser l'extraction.

La plante ou partie de plante (15 grammes) est dispersée dans 85 grammes d'eau distillée sous pales pendant 48 heures à température ambiante. La quantité de plante occupe autant de volume que l'eau. Après filtration (800 $\mu$ m) l'extrait est utilisable tel quel.

Il est également possible, pour des besoins de formulations ultérieures, d'obtenir un extrait sec par toute méthode classique en la matière.

Les analyses réalisées par HPLC montrent que l'extrait ainsi obtenu contient de la tyramine. Selon la provenance des plantes et la saison de récolte, l'homme de l'art ajuste les proportions données ci-dessus pour obtenir des extraits dont la teneur en tyramine soit constante d'une extraction à l'autre.

Cet exemple d'obtention de la tyramine dans un extrait *Citrus reticulata* n'est pas limitatif.

Il est en effet possible de réaliser cet extrait par d'autres procédés comme, par exemple, la macération, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.

Par ailleurs, les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

En résumé, dans le cadre de ce brevet, pour répondre aux activités attendues, la tyramine peut:

- provenir d'extrait de végétaux, préférentiellement du *Citrus reticulata*,
- provenir de tout procédé de synthèse,
- 5     • être utilisés seule ou en association avec d'autres molécules actives,
- être purifiée et vectorisée dans tous supports dont les liposomes,
- être greffée, sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub>, par toute chaîne alkoyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone.

10 La tyramine peut être présente dans toutes les formes galéniques utilisées en Cosmétique et en dermopharmacie. Les deux compositions suivantes ne sont données qu'à titre d'exemple.

Exemple N° 1 - Crème de jour

	Volpo S20	2,4
	Volpo S2	2,6
15	Prostéaryl 15	8,0
	Cire d'abeille	0,5
	Abil® ZP2434	3,0
	Propylène glycol	3,0
	Carbopol® 941	0,25
20	Triéthanolamine	0,25
	Tyramine	5,0
	Eau & conservateurs QSP	100g

Exemple N°2 - Lait corporel déodorant et éclaircissant

	Crillet 3	2,5
25	Novol	0,9
	Fluilan	2,5
	Carbopol 940	0,3
	Cire d'abeille	2,0
	Triéthanolamine	0,1
30	Glycérine	5,0
	Tyramine	3,0
	Eau & conservateurs QSP	100g

Les exemples suivants démontreront l'effet éclaircissant de la tyramine.

**Exemple N°3 - Inhibition de la tyrosinase humaine (*in vitro*)**

Cet exemple met en évidence une activité dopamine oxydase.

Des mélanocytes humains normaux (MNH) en culture sont lysés par un tampon Igépal associé à des ultrasons et l'extrait cellulaire est mis au contact d'un tampon contenant de la tyramine, à des concentrations de 0,1, 0,3 et 1% (p/p) ou n'en contenant pas (contrôles). L'activité de la tyrosinase est alors quantifiée au travers de son activité L-Dopa oxydase par une mesure de la D.O. à 490 nm de la quantité de Dopachrome formé à partir du L-Dopa. La réaction est donc initiée par l'ajout de L-DOPA.

La cinétique est suivie sous une longueur d'onde de 490 nm toutes les 10 minutes entre T0 et 1H puis toutes les 30 minutes jusqu'à 2 Heures.

Le tableau suivant résume les résultats moyens des pourcentages d'inhibition, observés par rapport au contrôle au même temps, obtenus sur 8 essais différents.

	+ 10'	+ 20'	+30'	+40'	+50'	+60'	+90'	+120'
Tyramine 0,1%	- 13,2	- 13,2	- 16,1	- 14,1	- 13,4	- 14,2	- 14,0	- 13,2
Tyramine 0,3%	- 19,2	- 21,4	- 28,3	- 31,1	- 32,1	- 33,7	- 33,5	- 31,7
Tyramine 1,0%	- 27,0	- 35,8	- 48,4	- 50,9	- 52,8	- 55,3	- 55,7	- 53,8

Ces résultats démontrent une baisse importante de l'activité de la tyrosinase en présence de tyramine. Comme la présence ou l'absence de cette tyramine est la seule variable de l'expérimentation décrite, il est clair que l'effet observé ne peut provenir que de la tyramine. Enfin, cet effet est spécifique du système observé avec la tyramine puisque l'effet observé est clairement concentration-dépendant.

Il est bien entendu que nous avons validé cet essai par ailleurs en s'assurant de la stabilité du système par la réalisation de cas sans L-Dopa et sans tyramine.

**Exemple N°4 - Inhibition de la tyrosinase (*in vitro*)**

S'il est intellectuellement satisfaisant d'utiliser des cellules humaines pour démontrer un effet physiologique, il est bien connu que les résultats obtenus sont quelquefois sujets à de grandes variations dues à la variabilité inter-individuelle des donneurs.

Pour cette raison, bien que les résultats précédents ne laissent aucun doute sur l'effet inhibiteur de la tyramine sur la tyrosinase, nous avons réalisé des expérimentations différentes avec un autre modèle.

Les cellules utilisées dans cet exemple sont celles de mélanomes B16 qui produisent beaucoup de mélanine et qui servent couramment pour étudier l'activité de la tyrosinase ainsi que pour celle de la synthèse de mélanine.

5 Ces cellules sont réensemencées dans des puits de plaques de culture (24 puits/plaque) et incubées pendant 24 heures à 37 °C. Après rinçage, les cellules sont mises au contact, pendant 48 heures, d'un tampon contenant de la tyramine, à des concentrations de 0,01 et 0,03 % (p/p) ou n'en contenant pas (contrôles).

Un témoin positif a été réalisé en utilisant de l'hydroquinone à  $0,01 \cdot 10^{-2}\%$ .

10 Comme précédemment, les cellules sont alors lysées par un tampon Igépal associé à des ultrasons, l'activité de la tyrosinase est quantifiée et standardisée par rapport à la quantité de protéines présentes.

*Moyennes des pourcentages d'inhibition, observés en fin d'incubation (48 H) par rapport au contrôle au même temps (5 essais différents)*

Tyramine 0,01%	- 22,1
Tyramine 0,03%	- 29,9
Hydroquinone à $0,01 \cdot 10^{-2}\%$ .	- 20,0

15 Ces résultats démontrent une baisse importante de l'activité de la tyrosinase en présence de tyramine qui est meilleure que celle obtenue avec l'hydroquinone à concentration comparable. Comme la présence ou l'absence de cette tyramine est la seule variable de l'expérimentation décrite, il est clair que l'effet observé ne peut provenir que de la tyramine. Enfin, bien que réalisé avec seulement 2 concentrations différentes de tyramine, cet effet est spécifique du système observé avec la tyramine puisque l'effet observé est concentration-dépendant.

#### Exemple N° 5 - Inhibition de la synthèse de mélanine (*in vitro*)

20 Des mélanocytes humains normaux (MNH) en culture (confluence entre 60 et 80%) sont mis en présence de tampon d'un tampon contenant de la tyramine, à des concentrations de 0,003 et 0,01% ou n'en contenant pas (contrôles).

25 Ce temps de contact dure 8 jours pendant lesquels, pour entretenir les cellules, le tampon (identique au précédent en terme de concentration de tyramine: 0,003 et 0,01 % (p/p)) est renouvelé tous les jours.

Au cours de cette période, la moitié des boîtes est exposée à 5 reprises à des UV-B (20mJ/cm<sup>2</sup>) alors que l'autre moitié ne reçoit pas d'irradiation (témoins).

30 A la fin de cette période, le milieu de culture est enlevé et les cellules sont rincées.

Après extraction, la quantité de mélanine intracellulaire est déterminée classiquement par spectrophotométrie et cette quantité est ramenée à un même nombre de cellules pour standardisation.

Le tableau suivant résume les résultats moyens des pourcentages d'inhibition, observés par rapport aux témoins au même temps, obtenus sur 5 essais différents.

	<i>Cellules non irradiées</i>	<i>Cellules irradiées</i>
Tyramine 0,003 %	- 30	- 28
Tyramine 0,01 %	- 32	- 32
Arbutine 0,09 %	- 11	- 8

Ces résultats démontrent:

- d'une part, qu'en l'absence des irradiations par les UVB, la tyramine diminue le taux basal, ce qui traduit une diminution de la quantité totale de mélanine formée d'où un effet blanchissant attendu,
- d'autre part, qu'après les 5 irradiations par les UV-B, l'inhibition de la synthèse de la mélanine en présence de tyramine est maintenue plus basse que chez les témoins, limitant ainsi l'effet inducteur du rayonnement sur la néosynthèse (facteur \*2 dans le cas des témoins).

Comme la présence ou l'absence de cette tyramine est la seule variable de l'expérimentation décrite, il est clair que l'effet observé ne peut provenir que de la tyramine. Enfin, bien que réalisé avec seulement 2 concentrations différentes de tyramine, cet effet est spécifique du système observé avec la tyramine puisque l'effet observé est concentration-dépendant.

#### Exemple N° 6 - Effet "anti-taches" (*in vivo*)

Cet essai a été réalisé sur 20 volontaires de sexe féminin âgées de 45 à 65 ans présentant des taches de vieillesse sur la peau des mains.

Après repérage précis et mesure de la taille et de la coloration de 5 taches par mains et par volontaires, le protocole consiste à appliquer le produit à tester incorporé (5 %) dans la crème décrite dans l'exemple N° 1 pendant une période d'un mois et demi sur une seule main (tirée au hasard), l'autre servant de témoin (donc traitée avec la même crème mais ne contenant pas de tyramine). Bien évidemment, des mesures de la coloration cutanée de 5 zones sans taches ont également été réalisées pour permettre un standardisation des résultats.

Aux temps + 1 mois et + 1 mois et demi, des quantifications de la coloration cutanée sont effectuées au moyen d'un mexamètre qui estime la quantité de mélanine présente grâce à une lampe spéciale intégrée dans la sonde et qui émet 3 longueurs d'onde différentes.

Après un mois et un mois et demi, la coloration des taches de vieillesse des mains traitées étaient respectivement inférieure de 6,4 % et 24 % par rapport à celles traitées par la crème ne contenant pas la tyramine.

5 Ce résultat est particulièrement spectaculaire lorsque l'on sait que cette étude a été réalisée pendant la période du printemps 2000 qui a été particulièrement ensoleillée.

Tous ces exemples démontrent clairement un effet éclaircissant et blanchissant ainsi 10 qu'une réelle efficacité sur une moindre coloration cutanée lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels

La concentration de la tyramine peut varier entre 0,001% et 10% (p/p), préférentiellement entre 0,01 et 7,0% (p/p) dans la composition cosmétique ou dermopharmaceutique finie.

15 La tyramine peut être utilisée dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer la tyramine dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, 20 les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

La tyramine peut être combinée dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

25 Les compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques contenant la tyramine sont des crèmes, baumes ou des gels ou des lotions ou crèmes solaires et après solaires, des produits après-rasage, des crèmes épilatoires ou post-épilatoires

La tyramine est incorporée dans toute composition cosmétique ou dermopharmaceutique destinée aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels.

Ces compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques sont utilisées pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son

blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels.

La tyramine est utilisée seule ou incorporée dans des compositions cosmétiques ou 5 dermopharmaceutiques, lié(es) ou incorporé(es) ou absorbé(es) ou adsorbé(es) sous forme de macro-, micro- et nanoparticules ou dans des macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tout matériaux susceptibles d'être utilisé pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou de des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation de la tyramine dans toute composition cosmétique ou dermopharmaceutique.
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la tyramine utilisée peut:
  - 5 • provenir d'extrait de végétaux, préférentiellement du Citrus reticulata,
  - provenir de tout procédé de synthèse ou de fermentation,
  - être utilisés seule ou en association avec d'autres molécules actives,
  - être purifiée et vectorisée dans tous supports dont les liposomes,
  - être greffée, sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub>, par toute chaîne alkoyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone.
- 10 3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 2 caractérisées en ce que la concentration de tyramine est comprise entre 0,001% et 10% (p/p), préférentiellement entre 0,01 et 7,0% (p/p) dans le produit final.
- 15 4. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 2 à 3 caractérisées en ce qu'elles se présentent sous toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 4, 20 caractérisées en ce que la tyramine est incorporée dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
- 25 6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 5, caractérisées en ce que la tyramine est utilisée avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
7. Composition cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 6, 30 caractérisées en ce que ce sont des crèmes, baumes ou des gels ou des lotions ou crèmes solaires et après solaires, des produits après-rasage, des crèmes épilatoires ou post-épilatoires.

10

8. Composition cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 7, destinées aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à son éclaircissement ainsi que pour obtenir une moindre coloration cutanée lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels.
- 5 9. Utilisation de la seule tyramine selon la revendication 1 ou incorporées dans des composition cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 7, pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition au UV naturels ou artificiels.
- 10 10. Utilisation de la seule tyramine selon la revendication N°1 ou incorporée dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 2 à 7, lié(es) ou incorporé(es) ou absorbé(es) ou adsorbé(es) sous forme de macro-, micro- et nanoparticules ou dans des macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tout matériaux susceptibles d'être utilisé pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou de 15 des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.



## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2813188

N° d'enregistrement  
nationalFA 591326  
FR 0011002

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concerne(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 4 609 544 A (HERLIHY) 2 septembre 1986 (1986-09-02) * le document en entier * ---	1-8	A61K7/48 A61K7/42 A61K31/137 A61K9/52 A61P17/16
X	US 4 515 773 A (HERLIHY) 7 mai 1985 (1985-05-07) * le document en entier * ---	1-8	
X	US 5 939 458 A (HENRY ET AL.) 17 août 1999 (1999-08-17) * le document en entier * ---	1-8	
X	US 3 993 436 A (FUJINUMA) 23 novembre 1976 (1976-11-23) * revendications 1-5; exemple 4 * ---	1-8	
X	WO 98 50014 A (PERRICONE) 12 novembre 1998 (1998-11-12) * le document en entier * ---	1-8	
X	WO 98 23152 A (PERRICONE) 4 juin 1998 (1998-06-04) * exemple 2 * ---	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.)
A	DE 198 58 670 A (KASIK) 21 juin 2000 (2000-06-21) * le document en entier * ---	1-10	A61K D06M
A	WO 99 66881 A (COTY) 29 décembre 1999 (1999-12-29) * le document en entier * ----	1-10	
1		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		24 juillet 2001	Fischer, J.P.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique C : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**